

척삭종

- 4례의 임상 및 병리학적 검색 -

영남대학교 의과대학 병리학교실, 정형외과학교실*, 진단방사선과학교실**
최준혁 · 배영경 · 김미진 · 신덕섭* · 조길호**

Chordoma

- A Clinicopathologic Review of 4 Cases -

Joon Hyuk Choi, Young Kyung Bae, Mi Jin Kim

Department of Pathology

College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea

Duk Seop Shin

Department of Orthopedic Surgery

College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea

Kil Ho Cho

Department of Diagnostic Radiology

College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea

- Abstract -

Chordoma is a slow-growing malignant neoplasm arising from the remnants of the primitive notochord. It accounts for 1 to 4% of all malignant bone tumors. It occurs exclusively along the spinal axis. Authors experienced four cases of chordoma occurred in the sacrococcygeal region. There were two male and two female patients, with a mean age of 63.5 years(range, 57~75 years). Tissue was obtained by wide excision in two patients, by incisional biopsy in one patient and by needle biopsy in the other. Adjuvant radiation therapy was performed on all the patients after their biopsy. The mean diameter of the tumors was 7.6cm(range, 5.5 to 13.0cm). Grossly, tumor was multiobulated, soft and myxoid gelatinous mass. Microscopically, the tumor showed lobulated feature divided by fibrous septa within it. There were physaliphorous cells with vacuolated bubbly cytoplasm. And small uniform, round, and non-vacuolated tumor cells were also present. On immunohistochemical stain, all the cases were immunoreactive for cytokeratin, epithelial

membrane antigen(EMA) and vimentin, respectively. One of the 4 cases was positive for S-100 protein. All the cases were negative for CEA.

Key Words: Chordoma, Sacrococcygeal region, Immunohistochemistry

서 론

척삭종은 악성 골종양의 1~4%를 차지하는 드문 종양으로 척삭(notochord)의 잔유물에서 기원한다(Fechner와 Mills, 1993). 이 종양은 천미골부(sacrococcygeal region), 접형후두골부(sphenoccipital region), 척추 등에서 발생한다(McCarthy와 Frassica, 1998). 남자에서 여자 보다 더 많이 발생하고 40-50대에 호발한다. 국소적 재발을 잘하며 예후는 나쁘며 이 종양의 5-43%는 피부, 골, 간 등에 원격전이 한다(Chambers와 Schwinn, 1979).

저자들은 1988년에서 1999년 사이에 영남대학교 의과대학 부속병원에서 척삭종으로 진단받은 4례를 대상으로 임상병리학적 특징을 분석하고 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

1. 임상 소견(표 1)

증례 1. 58세 남자 환자가 1년 동안 서서히 진행 된 미골부 동통을 주소로 내원하였다. 이학적 검사에서 연부조직 종창이 있었다. 전산화단층촬영에서 7.0cm 크기의 종괴가 천미골부에 관찰되었으며 침생검이 시행되었다. 조직검사상 척삭종 진단으로 진단을 받고 종괴를 절제하지 않고 방사선 치료를 시행하였다. 추적조사에서 심근 경색과 버거병(Burger's

disease)이 발병하였고 10년 후 사망하였다.

증례 2. 76세 여자 환자가 3년 동안 왼쪽 천골부에 종괴를 주소로 내원하였다. 종괴는 서서히 성장하였고 단단하고 고정되어 있었다. 내원 1개월 전부터 왼쪽 둔부에 동통이 발생하였고 시간이 경과할수록 동통이 악화되었다. 단순방사선소견에서 천골과 미골을 파괴하는 병변이 관찰되었으며 ^{99m}Tc -MDP 골스캔에서 골반골에 흡수가 증가하였다. 전산화단층촬영에서 천골과 미골은 5.5cm 크기의 종괴에 의해 파괴되어 있었다. 절개생검을 시행하여 척삭종으로 확진하고 방사선 치료를 시행하였다.

증례 3. 64세 여자 환자로 2년 동안의 미골부 동통을 주소로 내원하였다. 과거력상 내원 2년 전 넘어진 뒤 미골부 동통이 발생하였다. 자기공명영상촬영에서 T1 강조영상에서 저신호 강도, T2 강조영상에서 고신호 강도를 보이는 비교적 경계가 좋은 종괴가 천미골부에 관찰되었다(그림 1). 광범위한 종괴 절제와 방사선 치료를 하였다.

증례 4. 57세 여자환자로 5년 동안의 미골부 종괴를 주소로 내원하였다. 초기에는 콩알크기였지만 점점 크기가 증가하였고 통증과 빈뇨가 발생하였다. 과거력상 특이사항은 없었다. 자기공명영상촬영에서 T1 강조영상에서 혼합신호 강도를 보이는 종괴가 천미골부와 골반 내에 관찰되었다. 광범위한 종괴 절제와 방사선 치료를 시행하였다.

Table 1. Clinicopathologic findings of 4 cases of chordoma

Case	Age(yrs)	Sex	Site	Size(cm)	Symptoms	Treatment	Follow-up
1	58	M	Sacroccocyx	7.0	Coccygeal pain	Needle biopsy, RT	Dead, 10y
2	75	F	Sacroccocyx	5.5	Sacral mass	Incisional biopsy, RT	Lost
3	64	M	Sacroccocyx	4.8	Coccygeal pain	Wide excision, RT	Alive, 1y
4	57	F	Sacroccocyx	13.0	Coccygeal mass	Wide excision, RT	Alive, 4m

M: male, F: female, y: year(s), m: month(s)

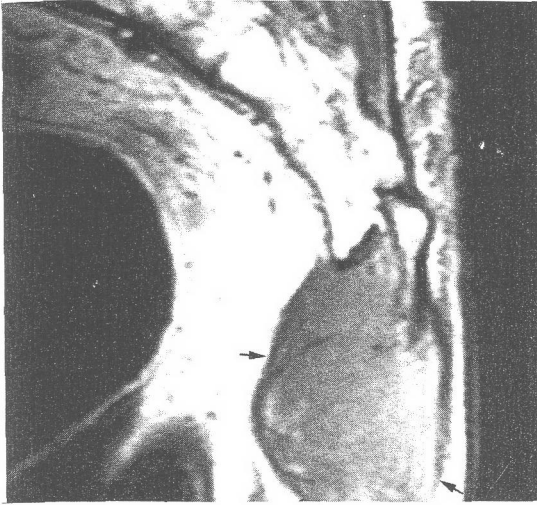


Fig. 1. Case 3. Magnetic resonance imaging reveals a relatively well circumscribed mass with low signal intensity(arrows) in sacrococcygeal area in T1WI.

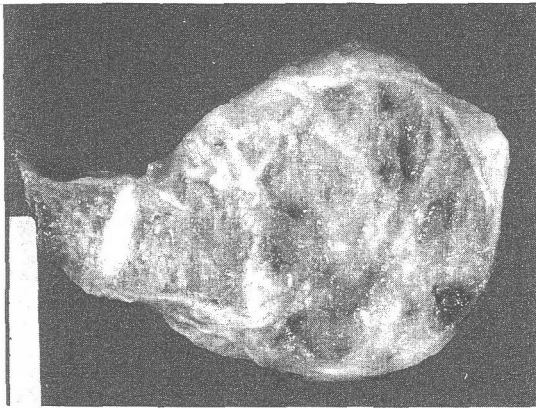


Fig. 2. Case 3. Gross photograph shows multi-lobulated, soft and myxoid gelatinous mass.

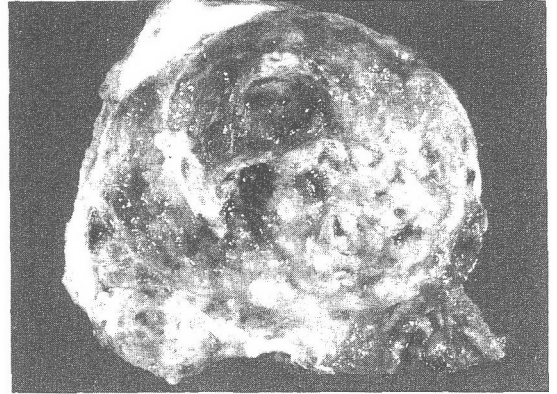


Fig. 3. Case 4. Gross photograph shows multi-lobulated, soft and myxoid gelatinous mass with areas of hemorrhage and necrosis.

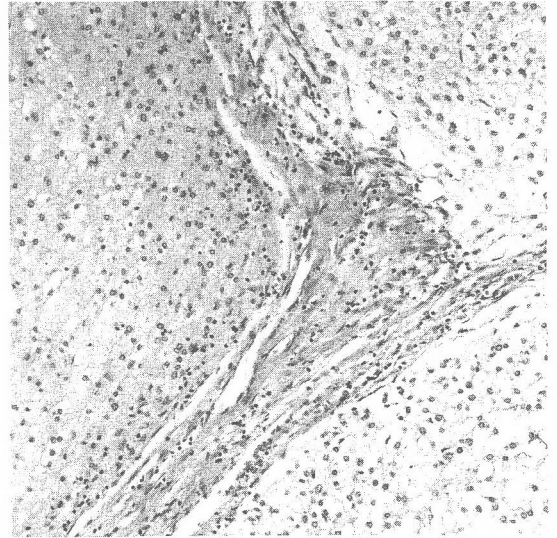


Fig. 4. Photomicrograph shows lobular growth pattern separated by fibrous septa(H&E stain, $\times 100$).

2. 병리학적 소견

1) 육안소견

육안적으로 증례 3의 적출된 종괴는 비교적 경계가 잘 지워지며 장경이 4.8cm 이었으며, 종괴의 절단면은 섬유성 격벽에 의해 나뉘어지는 분엽성, 점액성, 젤라틴 모습을 띠었다(그림 2). 증례 4에서 적출된 종괴는 장경이 13.0cm 였고, 절단면상 회백색의 고형성 부위, 암갈색의 출혈 및 괴사가 관찰되었고 종괴에 의해 천미골의 파괴가 관찰되었다(그림 3).

2) 조직학적 소견

조직학적으로 모든 증례는 동일한 소견을 보여주었다. 종양은 내부에 섬유성 격벽으로 나뉘어지는 여러 개의 소엽으로 구성되어 있고 풍부한 점액성 기질을 보였다(그림 4). 거품모양의 공포를 갖는 담공포성(phyaliphorous) 세포가 특징적으로 관찰되었다(그림 5). 일부 종양세포는 핵이 둥글고 중앙에 위치하고 과염색성이며 비공포성 세포질을 가지고 코드배열을 보였다(그림 6). 부위에 따라 핵의

다형성이 보였으며 가끔 방추형세포들이 관찰되었으며(그림 7) 세포분열은 드물었다. 증례 4에서는 종양세포가 주변조직으로의 침윤하였고, 종양의 내부에 괴사와 출혈이 관찰되었으며 림프절 전이 및 원격 전이는 없었다.

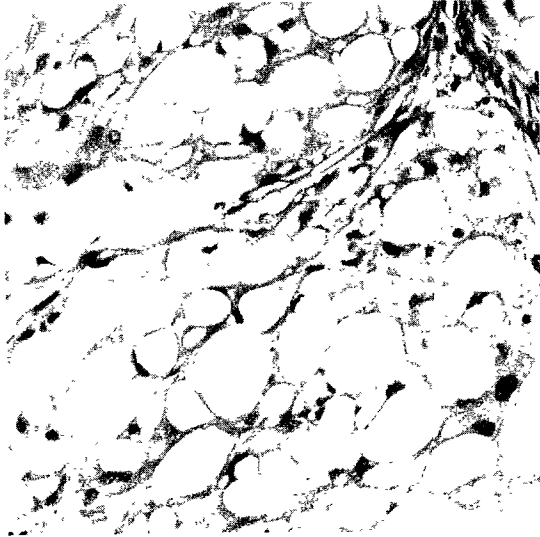


Fig. 5. Photomicrograph shows many physaliphorous cells with vacuolated bubbly cytoplasm(H&E stain, ×200).

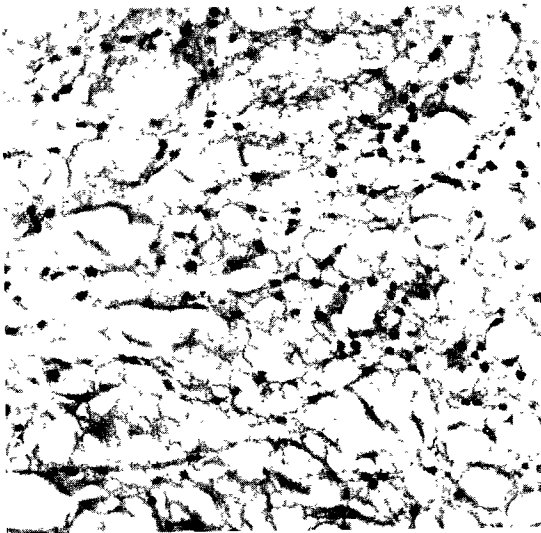


Fig. 6. Photomicrograph shows small uniform, round non-vacuolated cells in an abundant myxoid matrix(H&E stain, ×200).



Fig. 7. Photomicrograph shows tumor cells with pleomorphic nuclei(H&E stain, ×400).

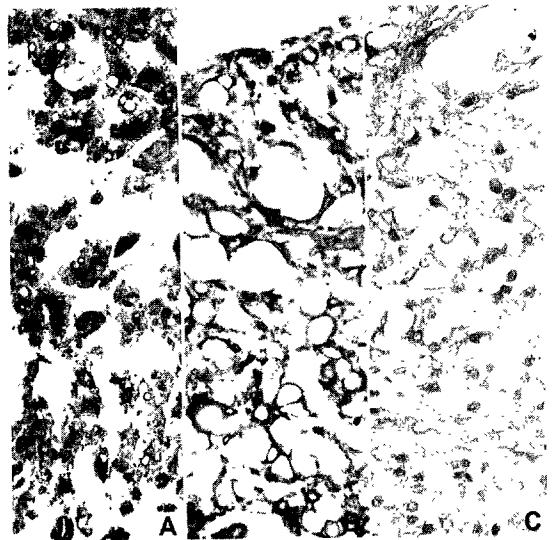


Fig. 8. Photomicrograph shows positivity for cytokeratin (A) and vimentin (B), and negativity for CEA (C) (ABC method, ×200).

Cytokeratin, EMA(epithelial membrane antigen), vimentin, CEA(carcinoembryonic antigen), S-100 protein에 대한 면역조직화학적 염색에서 결과 4례 모두 종양세포는 cytokeratin, EMA, vimentin에 양성반응을 나타내었다(표 2).

Table 2. Immunohistochemical results of 4 cases of chordoma

Case	Cytokeratin	EMA	Vimentin	S-100 protein	CEA
1	+	+	+	-	-
2	+	+	+	-	-
3	+	+	+	+	-
4	+	+	+	-	-

EMA: epithelial membrane antigen, CEA: carcinoembryonic antigen

4례 중 1례(25.0%)는 S-100 protein 에 양성 반응을 나타내었다. 그리고 모든 예에서 CEA에 대해 음성 반응을 보였다(그림 8).

고 찰

척삭종은 척삭의 잔유물에서 발생하는 원발성 악성 골종양으로서 악성 골종양의 1~4%를 차지한다(Fechner와 Mills, 1993). 이 종양은 척삭의 잔유물이 발견될 수 있는 척수축(spinal axis)에 발생한다. 이 종양의 50%는 천미골부에서 발생하며, 35%는 접형후두골부, 15%는 경, 흉, 요부 척추에서 각각 발생한다(Rich 등, 1985). 남자가 여자보다 발생빈도가 높다. 척삭종은 30세 이전에는 드물고 대부분은 40~50대에 호발한다.

배아발생 과정에 따르면 척삭은 10~11mm 크기의 배아에서 배아의 축구조(axial structure)를 형성하며 완전히 성숙하게 된다(Salisbury 등, 1993). 이후 몸통골격의 골화중심이 형성되면서 척삭은 퇴축되거나 분절화가 이루어진다(Salisbury, 1993). 그리고 배아 2개월 경에 척삭은 추간잔유물(intervertebral residue)에 국한되어 존재한다. 성인이 되면 척삭은 추간원판의 수질핵을 형성하며 척삭의 잔유물이 가끔 척추골몸통, 접형후두골부 그리고 천미골부에 존재할 수 있다. 척삭종의 발생은 척삭의 잔유물 혹은 척삭의 정상산물인 수질핵에서 기원한다.

척삭종은 육안적으로는 다분엽성, 점액성, 젤라틴양 종괴로서 연골육종 혹은 점액성 선암종을 닮았다(Fechner와 Mills, 1993). 종괴의 경계는 분명하거나 피막으로 둘러싸일 수도 있다. 하지만 종양 세포는 대개 육안적인 경계를 넘어 주변조직으로 침

범하는 경우가 많다. 조직학적으로 다양한 소견을 보이는데 분엽상 구조, 담공포성(physaliphorous) 세포 그리고 점액성 기질이 특징이다. 분엽은 섬유성 격막에 의해 분리되며 코드, 판상 혹은 육주로 배열되는 세포를 함유한다. 일부 종양세포는 호산성이고 비공포성인 세포질을 가질 수 있다. 핵의 다형성은 대개 경미하고 유사분열은 없거나 매우 드물다. 조직학적 소견과 환자의 예후와는 서로 연관성은 없다.

척삭종은 조직학적으로 1) 전형적 척삭종(conventional chordoma), 2) 연골성 아형(chondroid chordoma) 및 3) 탈분화성 척삭종(dedifferentiated chordoma)으로 분류한다(Fechner와 Mills, 1993). 연골성 척삭종은 전형적인 척삭종에 연골 분화가 있는 것을 말한다. 역분화성 척삭종은 분명한 전형적인 척삭종 혹은 연골성 척삭종이 있고 이차적인 고도의 육종성 성분을 갖는 것을 말한다. 동반하는 육종성 성분은 미분화 육종, 악성섬유조직구종, 섬유육종 등이 알려져 있다(Dorfman과 Czerniak, 1998). 본 연구의 4례는 모두 전형적 척삭종이었다.

척삭종의 임상증상은 종양의 위치와 관련이 있다. 이 종양은 서서히 성장하기 때문에 증상의 기간은 대개 1년 이상이다. 종양의 위치가 천미골부에 위치할 경우 요통, 고관절, 슬관절에 연관통, 항문 직장 기능장애, 감각이상 등의 증상이 있다(Kaiser 등, 1984). 단순방사선촬영에서 척삭종은 골용해성 병변이 특징이다(Smith 등, 1987). 천미골부에 발생할 경우 광범위한 골 파괴와 확장을 관찰할 수 있다. 자기공명영상촬영에서 T1 강조영상에서 저신호 강도, T2 강조영상에서 신호 강도가 관찰되는 분엽성 종괴로 보이며 종양의 침범 범위를 확인하는데 도움을 얻을 수 있다(Rosenthal 등, 1985).

척삭세포는 연골과 상피세포의 특징을 모두 가지므로 면역조직화학적으로 S-100 protein, cytokeratin 그리고 EMA에 양성이다(Meis와 Giraldo, 1988). S-100 protein과 상피세포 표지자는 척삭종의 진단에 유용하다. 본 연구에서 상피세포 표지자인 cytokeratin과 EMA에 대하여 모든 예에서 양성이었다고, S-100 protein에 대하여 4례 중 1례(25%)에서 양성 반응을 보였다. 한편 CEA의 면역조직화학적 연구에 따르면 Miettinen (1984)는 척삭종은 CEA에 음성이라는 보고한 반면 Abenzoa와 Sibley(1986)는 일부 종양세포에서 양성 반응을 보고하였다. 본 연구에서는 4례 모두 CEA에 대해 음성 반응을 보였다(그림 8).

조직검사상 감별해야할 질환으로 전이성 선암종, 지방육종, 점액성 연골육종, 척삭 잔유물 등이 있다(Fechner와 Mills, 1993; Dorfman과 Czerniak, 1998). 전이성 선암종과의 감별이 어려운데 척삭종에서는 선형성이 없으며, 선암종에서는 담공포성 세포가 관찰되지 않는다. 또한 척삭종은 acid sulfated mucin을 가지며 선암종은 neutral epithelial mucin을 가지는 점이 감별점이다. 지방육종의 경우 척삭종의 담공포세포가 지방육종의 지방모세포로 오인될 수 있는데 척삭종은 분엽성 성장을 하며 지방 염색에서 염색되지 않으며 지방육종은 cytokeratin과 EMA에 음성인 점이 감별점이다. 점액성 연골육종과의 감별은 척삭종은 cytokeratin과 EMA에 양성이고 lysozyme에 음성인 반면 점액성 연골육종은 이와 반대이며 주로 사지에 발생하며 담공포성 세포가 관찰되지 않는다. 척삭 잔유물은 조직학적으로 척삭종과 유사하여 감별이 어려우나 방사선학적 소견을 참조하면 감별에 도움이 된다.

척삭종의 예후에 관한 연구로 Heffelfinger 등 (1973)의 보고에 의하면 36명의 환자에서 평균생존 기간은 4.1년이었고 이 중 1명만이 10년 이상 생존하여 대체로 예후는 불량하였다. 또한 이 종양의 5~43%에서 다른 부위로 전이하는데, 주로 피부, 피하 조직, 골, 폐, 그리고 림프절에 전이한다(Chambers와 Schwinn, 1979). 최근 flow cytometry는 환자의 예후와 관련이 있다고 알려져 있다. Hruban 등 (1990)의 연구에 의하면 척삭종의 73%는 두배수체(diploid)였다. 치료 원칙은 광범위한 외과적 절제

이며, 대부분은 완전하게 절제가 어렵기 때문에 재발을 잘한다. 보조적으로 방사선 치료를 한다(York 등, 1999).

요 약

1988년부터 1999년까지 영남대학교 의과대학 부속병원에서 척삭종으로 진단받은 4례를 대상으로 임상 병리학적 특징을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

환자의 연령은 57세에서 75세였고 평균연령은 63.5세였다. 4례 모두 천미골부에서 발생하였다. 종양의 평균 크기는 9.3cm였다. 종양은 비교적 경계가 비교적 잘 지워지는 섬유성 격벽에 의해 나뉘어지는 분엽성, 점액성, 젤라틴 모습이었고, 조직학적으로 풍부한 점액성 기질과 거품모양의 공포를 갖는 담공포성 세포가 특징적으로 관찰되었다. 4례(100%)에서 종양세포들은 cytokeratin, EMA와 vimentin에 양성반응을 나타내었고, 1례(25.0%)는 S-100 protein에 양성 반응을 나타내었고, CEA에 대하여 모두 음성 반응이었다.

참 고 문 헌

- Abenzoa P, Sibley RK: Chordoma. An immunohistologic study. *Hum Pathol* 17: 744-747, 1986.
- Chambers PW, Schwinn CP: Chordoma. A clinicopathologic study of metastasis. *Am J Clin Pathol* 72: 765-776, 1979.
- Dorfman HD, Czerniak B: Bone tumors. Mosby, Inc., St. Louis, 1998, pp 974-1008.
- Fechner RE, Mills SE: Tumors of bone and joints. Atlas of tumor pathology, 3rd series, Fascicle 8. Armed Forces Institute of Pathology, Inc., Washington, D.C., 1993, pp 239-244.
- Heffelfinger MJ, Dahlin DC, MacCarty CS, Beabout JW: Chordomas and cartilaginous tumors at the skull base. *Cancer* 32: 410-420, 1973.
- Hruban RH, Traganos F, Reuter VE, Huvos AG: Chordomas with malignant spindle cell

- components. A DNA flow cytometric and immunohistochemical study with histogenetic implications. *Am J Pathol* 137: 435-447, 1990.
- Kaiser TE, Pritchard DJ, Unni KK: Clinicopathologic study of sacrococcygeal chordoma. *Cancer* 54: 2574-2578, 1984.
- McCarthy EF, Frassica FJ: Pathology of bone and joint disorders with clinical and radiologic correlation. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, pp 268-269.
- Meis JM, Giraldo AA: Chordoma. An immunohistochemical study of 20 cases. *Arch Pathol Lab Med* 112: 553-556, 1988.
- Miettinen M: Chordoma. Antibodies to epithelial membrane antigen and carcinoembryonic antigen in differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 108: 891-892, 1984.
- Rich TA, Schiller A, Suit HD, Mankin HJ: Clinical and pathologic review of 48 cases of chordoma. *Cancer* 56: 182-187, 1985.
- Rosenthal DI, Scott JA, Mankin HJ, Wismer GL, Brady TJ: Sacrococcygeal chordoma: magnetic resonance imaging and computed tomography. *Am J Roentgenol* 145: 143-147, 1985.
- Salisbury JR: The pathology of the human notocord. *J Pathol* 171: 253-255, 1993.
- Salisbury JR, Deverell MH, Cookson MJ, Whimster WF: Three-dimensional reconstruction of human embryonic notochords: clue to the pathogenesis of chordoma. *J Pathol* 171: 59-62, 1993.
- Smith J, Ludwig RL, Marcove RC: Sacrococcygeal chordoma: a clinicopathological study of 60 patients. *Skeletal Radiol* 16: 37-44, 1987.
- York JE, Kaczaraj A, Abi Said D, Fuller GN, Skibber JM, Janjan NA, Gokaslan ZL: Sacral chordoma: 40-year experience at a major cancer center. *Neurosurgery* 44: 74-79, 1999.